



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Master en Ciencias del Sistema Nervioso

Trabajo Fin de Master

Revisión Sistemática:

Evidencia de la relación entre la exposición a factores ambientales durante el desarrollo embriológico y los Trastornos del Espectro Autista

Convocatoria Junio 2020

Autora: María del Mar Culebras Clavero

Tutor: Luis Fernando Sánchez Santed

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a mi tutor de TFM, Luis Fernando Sánchez Santed, por todo el apoyo y orientación prestada a lo largo del desarrollo del trabajo, y por haberme acompañado en el final de esta aventura.

También me gustaría agradecer a mi familia y amigos por escucharme cuando lo he necesitado y en especial a mi pareja por apoyarme siempre y por entender mis necesidades durante esta etapa.

Resumen

La etiología de los Trastornos del Espectro Autista (TEA) puede venir determinada por diferentes factores pero no tiene una causalidad clara, entre ellos pueden estar la heredabilidad genética y la contaminación ambiental, los factores genéticos han sido ampliamente estudiados pero no existe una evidencia clara sobre los diferentes factores ambientales que deben seguir siendo estudiados. El objetivo de esta revisión es examinar la literatura para conocer la relación entre la exposición a contaminantes del aire y plaguicidas y el desarrollo de TEA. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en 3 bases de datos (Pubmed, Scopus y Web of Science) obteniendo un total de 2002 artículos que una vez resuelto los duplicados y eliminados los que no cumplían los criterios de inclusión dan un total de 22 artículos originales. Los resultados revelan que 17 de los artículos encuentran asociación entre TEA y diferentes factores como son: plaguicidas organoclorados (OCP), policlorados (PCB), organofosforados (OP) y piretroides; también encuentra asociación con óxido de carbono (NO), dióxido de carbono (NO₂), PM_{2.5}, PM₁₀, O₃ y SO₂. Los restantes 5 artículos no encuentran asociación entre el factor estudiado y los TEA. Todo esto nos lleva a la conclusión de que la contaminación es un factor que parece estar relacionado con los TEA ya que muestra evidencias en diferentes estudios pero que necesita mucha más investigación para aclarar cuál es el riesgo real, cuál es el nivel de exposición determinante ante estas sustancias para aumentar el riesgo de desarrollo de TEA y que otros factores pueden estar relacionados.

Palabras clave: *Autism, Autism disorder, autism disorder spectrum, pregnancy, animal*

Abstract

The etiology of Autism Spectrum Disorders (ASD) can be determined by different factors but does not have a clear causality, among them may be genetic heritability and environmental contamination, genetic factors have been widely studied but there is no clear evidence on the different environmental factors that should continue to be studied. The objective of this review is to examine the literature to know the relationship between exposure to air pollutants and pesticides and the development of ASD. A bibliographic search was carried out in 3 databases (Pubmed, Scopus and Web of Science) obtaining a total of 2002 articles that, once the duplicates had been resolved and those that did not meet the inclusion criteria had been eliminated, gave a total of 22 original articles. The results reveal that 17 of the articles find an association between TEA and different factors such as: organochlorine pesticides (OCP), polychlorides (PCB), organophosphates (OP) and pyrethroids; it also found association with carbon oxide (NO), carbon dioxide (NO₂), PM_{2.5}, PM₁₀, O₃ y SO₂. The remaining of the 5 articles do not find an association between the studied factor and the ASDs. All this leads us to the conclusion that contamination is a factor that seems to be related to ASDs since it shows evidence in different studies but much more research is needed to clarify what the real risk is, what is the level of determining exposure to these substances to increase the risk of developing ASD and that other factors may be related.

Keyword: *Autism, Autism disorder, autism disorder spectrum, pregnancy, animal*

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Trastorno del Espectro Autista	1
1.2. Neurotoxicología del desarrollo	3
1.3. El cerebro en el Trastorno del Espectro Autista	4
1.4. Etiología del Trastorno del Espectro Autista	5
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO	5
3. METODOLOGÍA	7
4. RESULTADOS	9
5. DISCUSIÓN	18
5.1. Plaguicidas	18
5.2. Partículas ambientales	21
6. CONCLUSIONES	26
7. BIBLIOGRAFÍA	27
8. ANEXOS:	36
8.1. Anexo 1. Escala Newcastle – Ottawa para estudios de cohortes	36
8.2. Anexo 2. Escala Newcastle – Ottawa para estudios de casos y controles	37
8.3. Anexo 3: Tabla con resultados de Escala Newcastle – Ottawa	38

Índice de tablas y figuras

Tabla 1.....	7
Tabla 2.....	7
Tabla 3.....	17
Tabla 4.....	38
Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.....	8
Figura 2. Agentes de exposición de los artículos incluidos.....	18

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Trastorno del Espectro Autista

Los criterios diagnósticos actuales del TEA son los siguientes según el *DSM-5 Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (s. f.):

A. Déficits persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por todos los siguientes síntomas, actualmente o por los antecedentes:

1. Dificultades en reciprocidad socio-emocional:
 - Acercamiento social anormal.
 - Fracaso de la conversación normal en ambos sentidos.
 - Disminución en intereses, emociones o afectos compartidos.
 - Fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.
2. Déficits en conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social:
 - Comunicación verbal o no verbal poco integrada.
 - Anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal.
 - Déficits de la comprensión y el uso de gestos.
 - Falta total de expresión facial y de comunicación no verbal.
3. Dificultades para desarrollar, mantener y comprender las relaciones:
 - Dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales.
 - Dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos.
 - Ausencia de interés por otras personas.

B. Patrones repetitivos y restringidos de conducta, actividades e intereses, que se manifiestan en, al menos dos de los siguientes síntomas; actualmente o por los antecedentes:

1. Movimientos, utilización de objetos o hablar estereotipados o repetitivos:
 - Estereotipias motoras simples.
 - Alineación de los juguetes.
 - Cambio de lugar de los objetos.
 - Ecolalia.
 - Frases idiosincrásicas.
2. Adherencia excesiva a rutinas, patrones de comportamiento verbal y no verbal ritualizado o resistencia excesiva a los cambios:

- Gran angustia frente a cambios pequeños.
 - Dificultades con las transiciones.
 - Patrones de pensamiento rígidos.
 - Rituales de saludo.
 - Necesidad de tomar el mismo camino o de comer los mismos alimentos cada día.
3. Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés:
- Fuerte apego o preocupación por objetos inusuales.
 - Intereses excesivamente circunscritos o perseverantes.
4. Hiper- o hipo-reactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno:
- Indiferencia aparente al dolor/temperatura.
 - Respuesta adversa a sonidos o texturas específicas.
 - Oler o tocar objetos en exceso.
 - Fascinación visual por las luces u objetos que giran.

C. Los síntomas deben estar presente en la infancia temprana, aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas del entorno excedan las capacidades del niño o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida.

D. El conjunto de los síntomas limitan y alteran el funcionamiento diario.

E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro autista con frecuencia coinciden; para hacer diagnósticos de comorbilidades de un TEA y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.

Para un diagnóstico de TEA deben cumplirse los criterios A, B, C, D y E.

También es necesario especificar si:

- Existe discapacidad intelectual o no.
- Si hay alteraciones o retraso en el desarrollo del lenguaje.

- Si está asociado a una afección médica o genética, o a un factor ambiental conocidos.
- Si está asociado a un trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento.
- Si está asociado con catatonía.

También debe especificarse el nivel de severidad:

1. Necesita ayuda.
2. Necesita ayuda notable.
3. Necesita ayuda muy notable.

1.2. Neurotoxicología del desarrollo

La neurotoxicidad es un término que hace referencia a aquellas alteraciones funcionales, estructurales y bioquímicas producidas en el SN y que conllevan a la manifestación de diferentes clases de efectos adversos como consecuencia de una exposición a un producto químico. El efecto adverso producido por el neurotóxico depende de numerosos factores como son: las propiedades fisicoquímicas del agente químico, la dosis recibida y la vía de exposición, así como de otros parámetros relacionados con los individuos expuestos como edad, sexo, estado de salud general, factores dietéticos, o especial sensibilidad (*NTP 487: Neurotoxicidad: agentes neurotóxicos*, s. f.).

Para que las sustancias químicas con efecto neurotóxico lleguen al feto deben cruzar la barrera placentaria, estructura que se ha considerado erróneamente como una barrera protectora que bloquea el paso hacia el feto de sustancias potencialmente tóxicas. La placenta debe ser vista como una interface dinámica y cambiante; que permite el transporte de aminoácidos esenciales y nutrientes entre dos compartimientos, sin descartar la posibilidad de que también pueden permitir el libre acceso de xenobiótico como sustancias neuroactivas, o drogas como etanol, cocaína y heroína (Gómez-Chavarín et al., 2013).

La permeabilidad de la placenta a ciertas sustancias químicas está determinada por sus características físicas como son grosor, área, sistemas de acarreo, contenido de lípidos y proteínas, entre otros, por las características químicas de las sustancias como son: peso molecular, grado de ionización, solubilidad a lípidos y unión a proteína. La placenta humana también posee una amplia maquinaria enzimática capaz de convertir sustancias xenobióticas a metabolitos potencialmente tóxicos. El flujo sanguíneo en la placenta, también afecta la permeabilidad y metabolismo de sustancias químicas, debido a que la placenta no es un

órgano estático, sino que se modifica al avanzar la gestación. Por lo tanto la tasa de transferencia de sustancias químicas a través de la placenta depende de múltiples factores que implican una funcionalidad compleja (Gómez-Chavarín et al., 2013).

Algunos compuestos identificados como neurotoxinas en los adultos después de ser administrados en madres gestantes pueden cruzar con rapidez la placenta, llegar a la circulación sanguínea del feto a través del cordón umbilical y atravesar con facilidad su barrera hematoencefálica aún en desarrollo e inmadura (Gómez-Chavarín et al., 2013).

1.3. El cerebro en el Trastorno del Espectro Autista

Sato & Uono (2019) revisaron resonancias magnéticas (RM) estructurales y funcionales para evaluar la hipótesis atípica del cerebro de TEA. La idea de las regiones sociales del cerebro clasifica las regiones que están específicamente asociadas con el procesamiento de estímulos sociales. La evidencia sustancial de neuroimagen y neuropsicología en individuos con desarrollo típico argumenta la existencia de estas regiones sociales del cerebro y sugiere que constituyen redes como las siguientes:

- La circunvolución occipital inferior (IOG), el giro fusiforme, y el surco temporal superior (STS; la región funcional del STS que incluye los surcos temporales adyacentes medio y superior) están involucrados en el procesamiento de componentes básicos, aspectos invariantes y aspectos cambiantes de las caras, respectivamente.
- La amígdala y la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) están involucradas en el procesamiento de la importancia emocional de los estímulos sociales.
- El giro frontal inferior (IFG) está asociado con la comprensión y / o resonancia de las acciones de otros y constituye una red funcional junto con el STS y el lóbulo parietal inferior (IPL).
- Algunas regiones del cerebro, como la corteza prefrontal dorsomedial (dmPFC) y la corteza cingulada posterior (PCC) / precúneo, denominada colectivamente la red de modo predeterminado, generalmente están activos no solo durante los estados de reposo, sino también durante la cognición social, como la mentalización.

En las RM se puede ver que las estructuras atípicas de la materia gris y blanca en la red social del cerebro están asociadas con el mal funcionamiento social del comportamiento en individuos con TEA; a nivel funcional en estado de reposo los datos sugieren que las

anomalías en la actividad intrínseca y la conectividad en las regiones del cerebro social están implicadas en las dificultades sociales observadas en personas con TEA y por último a nivel funcional los resultados de los estudios basados en tareas también sugieren que la actividad atípica y la conectividad en las regiones sociales del cerebro mientras se procesan los estímulos sociales están asociados con problemas sociales conductuales en individuos con TEA (Sato & Uono, 2019).

1.4. Etiología del Trastorno del Espectro Autista

Gyawali & Patra (2019) analizan las tendencias recientes en la investigación que explora la etiopatogenia del TEA, la genética juega un papel importante en la causalidad de este trastorno pero sugiere que los estudios sobreestiman el riesgo de heredabilidad y que hay otros factores ambientales que deben ser estudiados.

Indica varios factores de riesgo parental como son la edad avanzada de los padres que se asocia con trastornos del neurodesarrollo, el intervalo entre los embarazos que sitúa el doble de riesgo entre los embarazos que tienen intervalos <12 meses y >84 meses en comparación con el intervalo de 24-47 meses, factores inmunes como anticuerpos maternos y otros factores séricos; también expone como etiopatogenia la exposición prenatal a medicamentos, como antidepresivos, antiasmáticos y antiepilépticos; especifica el impacto perjudicial en el desarrollo global y el aumento del riesgo de desarrollar TEA ante la exposición a valproato y a Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) (Gyawali & Patra, 2019).

Entre los factores de riesgo perinatal que se exponen se encuentran la aspiración de meconio, la anemia neonatal, la lesión en el nacimiento, hemorragias maternas, sufrimiento fetal, bajo peso al nacer, puntaje de Apgar bajo en 5 minutos y parto por cesárea. Otros agentes que se asocian con un mayor riesgo de TEA son los plaguicidas, sin embargo debido a que la evidencia más antigua muestra altas estimaciones de heredabilidad en este trastorno las principales investigaciones se centran principalmente en identificar causas genéticas por lo que es importante ampliar la evidencia relacionada con otros factores etiopatogénicos (Gyawali & Patra, 2019).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

Según una revisión sistemática (Elsabbagh et al., 2012) en la que se recogen datos de encuestas epidemiológicas sobre la prevalencia de TEA en el mundo, la prevalencia del TEA

en Europa en el año 2008 era de 21.6/10.000; en América en 2008 era de 17/10.000 aumentando a 25.4/10.000 en 2010; en Pacífico occidental, sudeste asiático y el Mediterráneo oriental hubo una prevalencia en 2008 del 9.8/10.000 aumentando significativamente a 94/10.000 en 2011.

Málaga et al. (2019) analiza datos más recientes sobre la prevalencia del TEA y muestra resultados en diferentes países, en Estados Unidos muestra una prevalencia de 16.8/1000 en el año 2018; entre los países europeos se describen tasas de prevalencia de Dinamarca con un 5.8/1000 en 2015; Noruega con una tasa de 7-8/1000 en 2012; Italia con una prevalencia de 11.5/1000 en 2018 y Alemania con una tasa de 3.8/1000 en 2012. Los datos de España muestran una tasa de prevalencia creciente con un 6.1/1000 en 2013, 6.4/1000 en 2014 y 15.5/1000 en 2018. El artículo expresa que existen varias hipótesis que intentan explicar la variabilidad de la prevalencia entre las distintas zonas geográficas, entre las que se encuentran algunas de estas opciones como son la diversidad metodológica de los artículos que se incluyen en las revisiones, los criterios diagnósticos del TEA utilizados que en cada zona pueden variar, la conmutación diagnóstica entre la discapacidad intelectual, los trastornos específicos del aprendizaje o del lenguaje y el TEA, la mayor conciencia sobre el trastorno y la diferente accesibilidad a atención sanitaria especializada en TEA.

Roberts et al. (2019) en otra revisión confirma que la prevalencia del TEA ha sufrido un dramático aumento en las dos últimas décadas e indica que la prevalencia de TEA cambió de 0.1% de todos los niños de 5 a 17 años en 1997 a 1% en 2010 en los Estados Unidos.

Posar & Visconti (2017) nombran el papel etiopatogénico que puede tener la exposición a contaminantes del aire durante el periodo pre, peri y postnatal y refiere que faltan conclusiones definitivas, por lo que ante la creciente prevalencia del TEA a nivel global, la falta de evidencia científica que confirmen las posibles causas del TEA y su posible relación con la contaminación del aire crea la necesidad de ampliar la revisión de la literatura actual para poder evidenciar si hay relación entre la contaminación del aire y TEA.

La genética y la historia familiar juegan un papel importante en la causalidad del TEA pero actualmente no existe una etiología clara para los TEA y debido a esto resulta indispensable seguir aumentando la evidencia actual de la relación entre posibles causas y los TEA, el objetivo de esta revisión es examinar críticamente la literatura para apoyar o rebatir la posible relación entre la exposición a contaminantes del aire durante el desarrollo embriológico y el diagnóstico de TEA. La pregunta que nos hacemos en esta revisión es:

¿Cuál es la evidencia sobre la exposición a contaminantes del aire, durante la etapa de desarrollo embriológico, en niños con trastornos del espectro autista?

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science el día 4 de mayo de 2020. Las palabras claves utilizadas fueron “autism”, “autism spectrum”, “autism spectrum disorder”, “pregnancy” y “animal”, no se realizó filtro por idioma ni por tipo de artículo, se limitó la búsqueda a los últimos 5 años y se utilizaron los siguientes operadores booleanos: AND, OR y NOT. De las 3 búsquedas realizadas el 4 de mayo de 2020 se obtuvieron los resultados que se pueden ver en la siguiente tabla:

Resultados de la búsqueda en bases de datos:

Base de datos	Resultados	Filtro	Palabras clave	Operadores booleanos
Scopus	883	5 años	<i>Autism, autism spectrum, Autism spectrum disorder, pregnancy, animal</i>	<i>AND OR NOT</i>
Web of Science	411			
Pubmed	708			

Tabla 1.

La combinación de palabras claves y la utilización de operadores booleanos aparecen en la siguiente tabla:

Palabras claves y operadores booleanos:

Combinación de palabras claves y operadores booleanos	
Scopus	(("autism spectrum" OR "Autism spectrum disorder" OR "autism") AND "pregnancy" AND NOT "animal")
Web of Science	(autism spectrum OR autism spectrum disorder OR autism) AND pregnancy NOT animal
Pubmed	("autism spectrum" OR "autism spectrum disorder" OR "autism") AND pregnancy NOT animal

Tabla 2.

Tras finalizar la búsqueda se obtuvo un total de 2002 artículos de cuales se eliminaron como duplicados 843. Tras la eliminación de los duplicados quedaron 1159 artículos de los cuales tras la evaluación del título 860 fueron excluidos, 33 fueron incluidos y 266 quedaron en duda. Se revisaron los resúmenes de los 299 artículos que no habían sido excluidos de los

cuales terminan siendo incluidos 41 artículos en función de su temática (23 sobre contaminación, 10 sobre plaguicidas y 8 sobre varios factores). De los 41 artículos seleccionados para leer a texto completo finalmente se incluyeron 22 artículos cuya calidad ha sido evaluada mediante la Escala Newcastle-Ottawa (*Ottawa Hospital Research Institute*, s. f.), el proceso de selección y de inclusión y exclusión queda reflejado a través del siguiente diagrama de flujo:

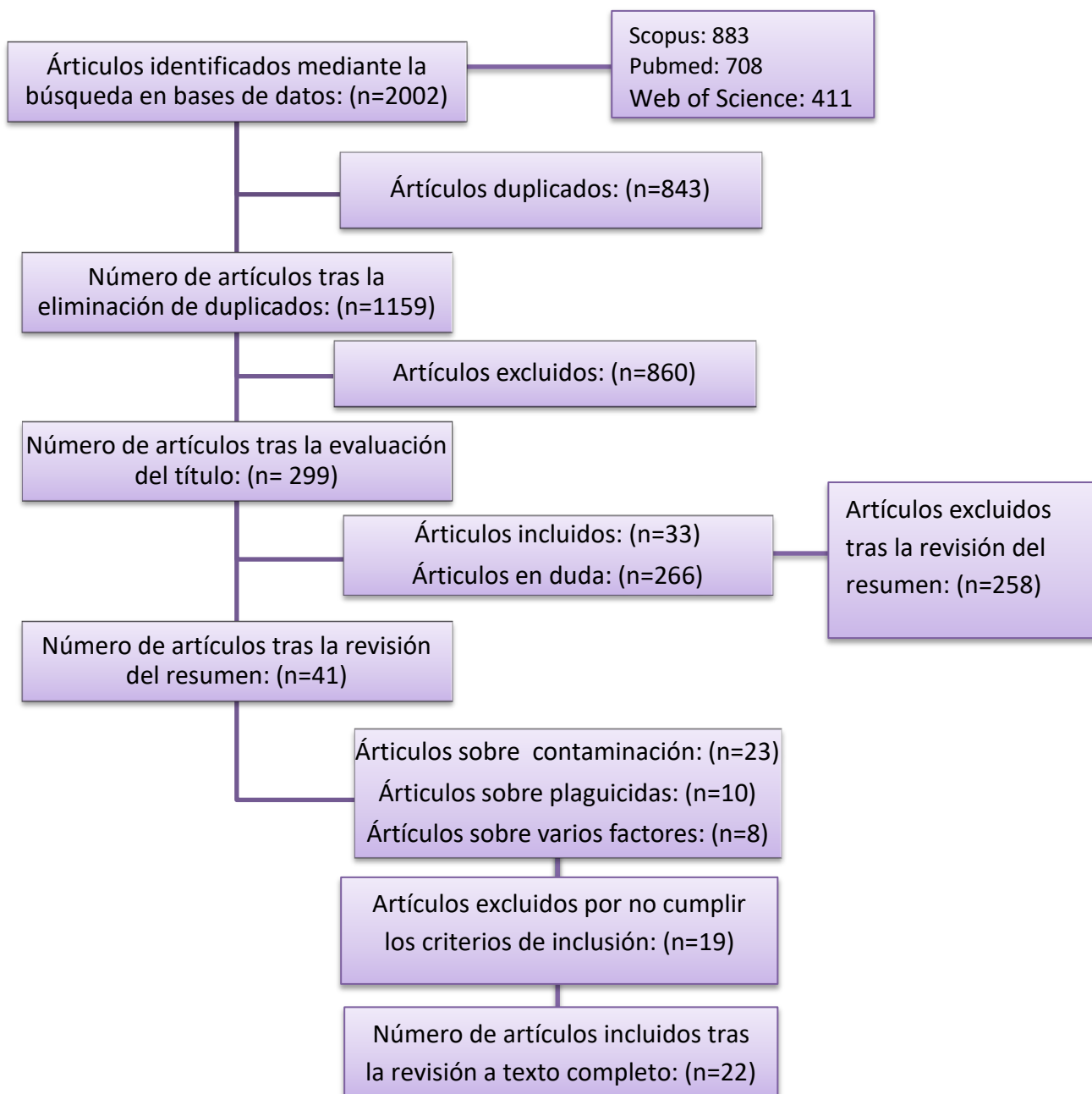


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Criterios de inclusión y exclusión:

En esta revisión sistemática se han seguido los siguientes criterios de inclusión:

- a) Estudios con una fecha de publicación no anterior a 2016 (5 años).
- b) Estudios con humanos.
- c) Estudios que evaluaran neurotóxicos como plaguicidas o contaminación procedente del aire en mujeres embarazadas.
- d) Estudios que incluyeran el TEA entre el diagnóstico de los niños.

Entre los criterios de exclusión están los siguientes:

- a) Estudios que no sean artículos originales de casos y controles y cohortes.
- b) Estudios que evaluaran otro tipo de factor en mujeres embarazadas que no sea un plaguicida o contaminante en el aire.
- c) Estudios que no obtengan una puntuación mínima de 7 en la Escala Newcastle-Ottawa (*Ottawa Hospital Research Institute*, s. f.).
- d) Estudios que estuvieran realizados en animales.
- e) Estudios con una publicación anterior a 2016.
- f) Estudios en los que entre el diagnóstico de los niños no se encuentre el TEA.
- g) Estudios en los que el factor únicamente está evaluado tras nacer el niño y no durante el embarazo.

4. RESULTADOS

Resultados de los artículos incluidos.

Referencia	Tipo de estudio y muestra.	Objetivos	Contaminante, tipo de medida y tipo de medición	Conclusiones	Escala NOS
(Brown et al., 2018)	Estudio Caso-Cohorte. Casos: (n=778). Controles: (n=778). Niños nacidos en Finlandia entre 1987-2005, datos extraídos de FIPS-A (Lampi et al., 2011).	Probar si los niveles elevados de contaminantes orgánicos persistentes (COP) maternos están asociados con el autismo entre los descendientes	Insecticida diclorodifenil tricloroetano (DDT) y bifenoles policlorados (PCB). Medida directa mediante análisis de orina: – Diclorodifenil tricloroetano (DDT) y su metabolito p, p'-diclorodifenil dicloroetileno (p, p'-DDE) – Ácidos alquil perfluorados (PFAA) Los diagnósticos de registro del	Se demostró una asociación entre los niveles maternos de p, p'-DDE y las probabilidades de autismo en la descendencia. Los niveles maternos de PCB totales, y otros PCB definidos de manera diversa, no estaban relacionados con el riesgo de autismo.	9

			autismo infantil se validaron con la entrevista de diagnóstico de autismo revisada (ADI-R).		
(Goodrich et al., 2018)	<p>Casos y controles.</p> <p>(n=346): casos con TEA.</p> <p>(n=260): controles con DT.</p> <p>Niños de entre 2 y 5 años nacidos en California y con datos extraídos del estudio CHARGE (Hertz-Picciotto et al., 2006).</p>	Examinar los efectos conjuntos del ácido fólico gestacional y las exposiciones a la contaminación del aire en asociación con TEA.	<ul style="list-style-type: none"> – Dióxido de nitrógeno – Partículas PM_{2.5} y PM₁₀ – Ozono <p>Medida indirecta: los datos se obtuvieron a través de modelos de exposición promedio a la contaminación del aire cerca de la carretera (NRP) tomando como referencia la historia residencial y la fecha de concepción.</p> <p>El seguimiento del consumo de ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo se realizó a través de entrevistas telefónicas.</p>	Los resultados muestran que las madres expuestas a niveles más altos de NO ₂ , PM ₁₀ y PM _{2.5} durante el primer trimestre del embarazo y que informaron una baja ingesta periconcepcional de ácido fólico tienen un mayor riesgo de tener un hijo con TEA en comparación con aquellas madres expuestas a niveles más bajos del mismo contaminante del aire y que informaron una alta ingesta periconcepcional de ácido fólico.	9
(Ritz et al., 2018)	<p>Casos y controles.</p> <p>(n=5.387): casos con TEA.</p> <p>(m=68.139): controles.</p> <p>Niños nacidos entre 1989 y 2013 en Dinamarca, datos extraídos de RNPD y PCR.</p>	Examinar las exposiciones tempranas de la vida a la contaminación del aire desde el período prenatal hasta el posnatal y su relación con los TEA en la población danesa.	<ul style="list-style-type: none"> – Dióxido de nitrógeno – Partículas PM_{2.5} y PM₁₀ – Dióxido de azufre <p>Medida indirecta mediante un modelo de estimaciones de dispersión del aire (AirGIS) en el hogar de las madres de 9 meses antes a 9 meses después del embarazo.</p>	Los resultados sugieren que la exposición a contaminantes del aire en la primera infancia, pero no durante el embarazo, aumenta el riesgo de ser diagnosticado con TEA entre los niños nacidos en Dinamarca.	9
(von Ehrenstein et al., 2019)	<p>Casos y controles.</p> <p>Casos (APA, 2001): TEA e ID (n=445).</p> <p>TEA sin ID (n=2516).</p> <p>Controles (n=35370).</p> <p>del Valle Central, California, datos extraídos de DDS.</p>	Examinar las asociaciones entre la exposición temprana al desarrollo de plaguicidas ambientales y el trastorno del espectro autista.	<p>Plaguicidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Glifosato – Clorpirifos – Diazinón – Acefato – Malatión – Permetrina – Bifentrina – Bromuro de metilo – Imidacloprid – Avermectina – Myclobutanil. <p>Medida indirecta: exposición medida mediante datos extraídos de PUR (<i>Pesticide Use Reporting</i>, s. f.)</p>	El riesgo de una descendencia de TEA aumenta tras la exposición prenatal a plaguicidas dentro de los 2000m de la residencia de su madre durante el embarazo. El riesgo TEA se asoció con exposición prenatal al glifosato, clorpirifos, diazinón, malatión, avermectina y permetrina.	9
(Lyll et al., 2017)	<p>Casos y controles.</p> <p>Niños nacidos en el sur de California según DSM IV.</p>	Determinar si la exposición prenatal a PCB y OCP influye en el riesgo de descendencia de	<p>Compuestos organoclorados (OCC):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bifenilos policlorados (PCB) – Plaguicidas organoclorados (OCP) <p>Medida directa mediante análisis de</p>	Los resultados sugieren que niveles más altos de algunos OCC durante el embarazo están asociados con TEA e ID.	8

	<ul style="list-style-type: none"> – (n=545): TEA – (n=181): ID – (n=418): GP (controles). (Croen et al., 2008).	TEA y discapacidad intelectual sin autismo (ID).	sangre y orina: Marcadores biológicos de autismo de muestras de sangre prenatales. Muestras de suero y glóbulos de células sanguíneas recolectadas para la detección prenatal de rutina durante 15 a 19 semanas de gestación mediante espectrometría de masas de alta resolución con dilución isotópica.	El patrón general de resultados sugiere un aumento en el riesgo de TEA e ID con exposición prenatal a niveles más altos de PCB. Los OCP no se asociaron con un mayor riesgo de TEA.	
(Schmidt et al., 2017)	Casos y controles. (n= 296): TEA (n= 220): DT Niños de California nacidos entre 2000 y 2007 inscritos en el estudio de Riesgos de autismo infantil de genética y medio ambiente CHARGE (Hertz-Picciotto et al., 2006) a la edad de 2 a 5 años.	Examinar exposiciones combinadas a AF materna y plaguicidas en relación con el trastorno del espectro autista (TEA).	Plaguicidas domésticos de interior o exterior. Plaguicidas agrícolas: – Carbamato organoclorado. – Organofosfato. – Piretroide Aerosoles interiores/ al aire libre o nebulizadores. Productos para pulgas y garrapatas de mascotas. Medida indirecta: Las exposiciones en el estudio CHARGE se obtuvieron a través de entrevistas telefónicas durante el período de 3 meses antes de la concepción hasta el momento de la entrevista (cuando el niño tenía 2-5 años).	La exposición durante el embarazo y el mayor riesgo de TEA se asoció con el glifosato, clorpirifos, diazinón, malatión, avermectina y permetrina. Los resultados sugieren que los suplementos de ácido fólico durante el primer mes de embarazo podrían potencialmente reducir, pero no eliminar, el mayor riesgo de TEA asociado con la exposición materna a plaguicidas antes y durante el embarazo.	8
(Sagiv et al., 2018)	Cohorte prospectivo longitudinal de nacimiento. Las madres fueron entrevistadas dos veces durante el embarazo (n = 601), después del parto (n = 536), y cuando los niños tenían: – (n= 433): 6 m. – (n= 441): 1 a. – (n= 414): 2 a. – (n= 365): 3½ a. – (n= 350): 5 a. – (n= 353): 7 a. – (n= 337): 9 a. – (n=328): 10½ a. – (n= 345): 12 a. – (n = 333): 14 a. Datos extraídos de CHAMACOS Study / CERCH	Investigar la asociación de la exposición prenatal a plaguicidas OP con rasgos relacionados con TEA, en niños y adolescentes en CHAMACOS Study / CERCH (1999-2020).	Plaguicidas organofosforados agrícolas. Medida indirecta: Uso de datos de <i>Pesticide Use Reporting</i> (s. f.). Medida directa: análisis de orina. Metabolitos de dialquil fosfato (DAP) en la orina materna recolectada en las semanas 13 y 26 de embarazo. Se cuantificaron 6 metabolitos urinarios DAP inespecíficos: – 3 metabolitos de dimetil (DM) fosfato (dimetilfosfato, dimetiltiofosfato, dimetilditiofosfato). – 3 metabolitos de dietil (DE) fosfato (dietilfosfato, dietiltiofosfato y dietilditiofosfato).	Los resultados muestran que los metabolitos urinarios de OP pero no la proximidad residencial al uso de plaguicidas OP en la agricultura durante el embarazo se asociaron con más rasgos relacionados con TEA en la infancia y la adolescencia. Estos hallazgos contribuyen a la evidencia que muestra asociaciones de factores de riesgo ambientales modificables con rasgos relacionados con TEA.	8

	(1999-2020)				
(Millenson et al., 2017)	<p>Cohorte prospectivo longitudinal de nacimiento. (n= 224).</p> <p>Madres (18-≥35 años) y sus hijos inscritos en el estudio HOME (Braun et al., 2017).</p>	<p>Examinar la relación de los biomarcadores prenatales de plaguicidas OP con comportamientos sociales recíprocos, repetitivos y estereotípicos en niños de 8 años, y la modificación de esta relación por polimorfismos <i>PONI</i> infantiles.</p>	<p>Plaguicidas organofosforados (OP)</p> <p>Medida directa mediante análisis de orina:</p> <p>Cuantificamos concentraciones de 6 metabolitos inespecíficos de dialquil fosfato (DAP) de insecticida OP en muestras de orina durante las semanas 16 y 26 de gestación:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dimetilfosfato (DMP) – Dimetiltiofosfato (DMTP) – Dimetilditiofosfato (DMDTP) – Dietilfosfato (DEP) – Dietiltiofosfato (DETP) – Dietilditiofosfato (DEDTP) <p>Se examinaron mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas en tándem con calibración de dilución isotópica.</p> <p>Cuando los niños tenían ocho años, administramos la Escala de respuesta social (SRS).</p>	<p>Las concentraciones de DAP urinaria prenatal no se asociaron con los comportamientos sociales de los niños y estas asociaciones no fueron modificadas por el genotipo <i>PONI</i> infantil.</p> <p>No hay asociación entre los niveles maternos de DAP y los comportamientos autistas en niños.</p>	8
(Traglia et al., 2017)	<p>Casos y controles. (n=790) mujeres genotipadas. (n=764) niños nacidos entre 2000-2003 en California, datos extraídos de (Croen et al., 2008).</p>	<p>Analizar la asociación y heredabilidad materna de todo el genoma de los niveles séricos maternos de organohalogenado y evaluar si los factores genéticos asociados a todo el genoma también estaban asociados con el resultado del TEA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Seis congéneres polibromados (BB-153, BDE-28, -47, -99, -100, -153). – 11 congéneres policlorados (PCB28, 99, 118, 138/158, 153, 170, 180, 187, 194, 196 / 203, 199). – dos OCP [p, p' diclorodifenil-dicloroetano (p, p'-DDE) y <i>trans</i>-nonachlor (T-NONA)]. <p>Medida directa mediante cromatografía de gases por isótopo de dilución por espectrometría de masas de alta resolución con muestras de sangre materna y del recién nacido.</p>	<p>Se observó una asociación negativa significativa o sugestiva para tres compuestos polibromados (BDE-100, 153 y Sum PBDE $P < 0.05$) con TEA.</p> <p>No se detectó asociación significativa con los OCP (p, p'-DDE y T-NONA); ni se observó la asociación positiva nominalmente significativa entre los PCB y el TEA.</p>	8
(Gong et al., 2017)	<p>Casos y controles.</p> <p>Casos: (n=5.136)</p> <p>Controles: (n=18.237)</p> <p>Niños nacidos y residentes en Estocolmo entre 1993-2007 referente a datos de Stockholm Youth Cohort (SYC) (Idring et al., 2012).</p>	<p>Investigar la asociación entre la exposición a la contaminación del aire por el tráfico y el riesgo de TEA en niños.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Niveles de óxidos de nitrógeno (NO_x). – Partículas con un diámetro ≤ 10 μm (PM₁₀) del tráfico por carretera. <p>Medida indirecta:</p> <p>Modelo de dispersión de calidad del aire gaussiano para estimar la distribución temporal y espacial de NO_x y PM₁₀ mediante bases de datos de emisiones de NO_x en 1990, 1995, 2000, 2002–2004, e interpolaciones de niveles estimados durante los años restantes del período de exposición. PM₁₀ no mostró ninguna tendencia temporal</p>	<p>Los resultados indican que la exposición a NO_x y PM₁₀ durante el período pre y postnatal no está asociada con TEA. La ausencia de asociaciones positivas en este estudio puede estar relacionada con niveles relativamente bajos de contaminantes del aire en Estocolmo.</p>	8

			durante este período, y los cálculos del modelo se basaron en el año 2004.		
(Hertz-Picciotto, Schmidt, Walker, et al., 2018)	Cohorte longitudinal prospectivo. (n=367) Niños con un hermano con TEA reclutados de <i>MARBLES</i> (s. f.), a través de DDS de California y de las clínicas del Instituto MIND.	Determinar si la exposición en el útero o lactantes a plaguicidas piretroides o (PBDE) se asoció con TEA o indicadores tempranos de retrasos en el desarrollo. Evaluar las asociaciones de respuestas inmunes con los productos químicos ambientales y los resultados del desarrollo neurológico.	<ul style="list-style-type: none"> – Xenobióticos ambientales – Plaguicidas Piretroides – Retardantes de llama bromados (PBDE) – PBDE hidroximetabolitos – Ftalatos <p>Medida directa:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Muestras recolectadas a la madre: – Sangre, hisopos vaginales, cabello, saliva y orina. – Muestras recolectadas al hijo menor: sangre, saliva, cabello y orina. <p>La madre completa cuestionarios estructurados autoadministrados, es entrevistada por teléfono en puntos de tiempos programados y, completa diarios relacionados con exposiciones y enfermedades.</p> <p>A los 6 meses se evalúa la sintomatología de TEA mediante psicólogos capacitados A los 24 y 36 meses se evalúa mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule and the Autism Diagnostic Interview – Revised). – MSEL (Escala Mullen de Aprendizaje temprano). 	Los resultados de los niños evaluados a los 36 meses revelaron que existe una recurrencia del 24% en los niños que tienen un hermano mayor diagnosticado con TEA y un 25 % fue diagnóstica con DNT no TEA.	8
(Kaufman et al., 2019)	Casos y controles. (n = 428): TEA nacidos entre 2006-2010 del CCHMC, Ohio. (n=6420): controles de los registros de nacimiento en Ohio.	Examinar las asociaciones entre el TEA y las partículas finas ambientales (PM _{2.5}) y las concentraciones de ozono durante el período prenatal hasta el segundo año de vida.	<ul style="list-style-type: none"> – Partículas de PM_{2.5} – Ozono <p>Medida indirecta mediante estimaciones del nivel del tracto censal para el ozono promedio diario máximo de ocho horas y las concentraciones promedio de PM_{2.5} de 24 horas del modelo de reducción de escala de superficie de calidad del aire fundido (FAQSD) de US EPA (2020).</p>	Los resultados del estudio muestran evidencia epidemiológica de asociaciones elevadas entre la contaminación del aire ambiente y el TEA, con resultados más altos observados para el período posnatal temprano y el embarazo tardío.	8
(Raz et al., 2018)	Casos y controles. (n=2.098): casos identificados a través del INSI con criterios según (n=54.191): controles.	Evaluar la asociación entre el dióxido de nitrógeno, un marcador de contaminación del tráfico y el riesgo de TEA.	<ul style="list-style-type: none"> – Dióxido de nitrógeno <p>Medida indirecta a través de los datos de monitoreo de la contaminación del aire y los registros meteorológicos utilizados para estimar la exposición de la base de datos de monitoreo de la contaminación del aire del Centro de Excelencia de Technion en</p>	Los resultados sugieren que la exposición a la contaminación relacionada con el tráfico durante el período posnatal (el año posterior al nacimiento) puede ser más relevante para TEA que la exposición	8

			Ciencias de la Exposición y Salud Ambiental (Haifa, Israel).	prenatal.	
(McGuinn et al., 2020)	<p>Casos y controles.</p> <p>(n=674): casos con TEA.</p> <p>(n=855): controles.</p> <p>Niños nacidos entre 09/2003 y 08/2006 en California, Colorado, Georgia, Maryland, Carolina del Norte y Pensilvania. (Schendel et al., 2012)</p>	<p>Examinar las asociaciones entre la exposición temprana a PM_{2.5} y ozono en asociación con TEA en múltiples regiones de los Estados Unidos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Partículas de PM_{2.5} – Ozono <p>Medida indirecta a través de datos basados en satélites vinculados a la dirección al nacer sobre la exposición a la contaminación del aire. Las fechas de nacimiento y las direcciones de nacimiento de los participantes del estudio se identificaron mediante certificados de nacimiento.</p>	<p>Para ozono y PM_{2.5}, se observaron asociaciones nulas con TEA para la exposición durante la preconcepción, el promedio del embarazo y el primer y segundo trimestre del embarazo y se observaron asociaciones elevadas con TEA para la exposición al ozono durante el tercer trimestre y el primer año de vida.</p>	8
(Kim et al., 2017)	<p>Casos y controles.</p> <p>(n=158): casos con TEA según (APA et al., 2001)</p> <p>(n=147): controles con DT.</p> <p>Niños de entre 2 y 5 años nacidos en California y con datos extraídos del estudio CHARGE (Hertz-Picciotto et al., 2006).</p>	<p>Medir la interacción entre la contaminación del aire y la variación del número de copias sobre el riesgo de autismo para determinar si su acción combinada puede aumentar el riesgo más allá de lo que los dos factores podrían contribuir por sí mismos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Dióxido de nitrógeno – Partículas PM_{2.5} y PM₁₀ – Ozono. <p>Medida indirecta basada en modelos de exposición a la contaminación del aire (TRP) derivadas de autopistas, no autopistas y todas las carreteras ubicadas dentro de los 5 km de la casa de cada niño.</p> <p>A través de entrevistas telefónicas, se recopilaron características demográficas, afecciones médicas y exposiciones ambientales, incluida la historia residencial.</p>	<p>La variación global del número de copias (eliminaciones o duplicaciones de secciones de ADN) puede aumentar la susceptibilidad a ciertos factores ambientales. Este estudio demostró que el ozono puede aumentar el riesgo de autismo en niños que tienen un alto nivel de cambios en el número de copias en su ADN.</p>	8
(Granillo et al., 2019)	<p>Cohorte longitudinal prospectivo.</p> <p>(n=115)</p> <p>Parejas de madre e hijo, datos extraídos de <i>MARBLES</i> (s. f.)</p>	<p>Evaluar la relación entre bifenilos policlorados (PCB) y el riesgo de diagnóstico clínico de TEA y DNT en comparación con DT en los niños a los 3 años de edad.</p>	<p>Bifenilos policlorados en dos categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> – DL-PCB: PCB similares a dioxina. – PCB-RyR: PCB que activan el receptor de rianodina. <p>Medida directa mediante el análisis de muestra de sangre a través de Biológicas cromatografía de gases junto con espectrometría de masas triple cuádruple.</p>	<p>Los resultados reflejan que estos contaminantes ambientales podrían influir en el riesgo de recurrencia de TEA en hermanos menores de niños con TEA genéticamente predispuestos.</p>	8
(Oudin et al., 2019)	<p>Cohorte longitudinal</p> <p>(n=48.571): muestra total.</p> <p>(n=435): TEA.</p> <p>(n=333): TEA infantil (sin</p>	<p>Investigar los riesgos de TEA y TDAH asociados con la exposición prenatal a la contaminación del aire en un área con niveles de contaminación del</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Dióxido de nitrógeno. <p>Medida indirecta mediante un modelo de dispersión atmosférica (AERMOD) y una extensa base de datos de emisiones en redes de carreteras.</p>	<p>Los resultados de este estudio muestran una asociación positiva entre la exposición a la contaminación del aire durante el período prenatal y un mayor riesgo de desarrollar TEA. No mostró</p>	7

	<p>Síndrome de Asperger).</p> <p>(n=718): TDAH. (n=516): TDAH subtipo específico sueco. Datos de los niños extraídos de la base de datos epidemiológicos MAPSS (Malmqvist et al., 2017).</p>	<p>aire generalmente muy por debajo de las pautas de calidad del aire de la OMS (<i>Organización Mundial de la Salud</i>, s. f.).</p>		<p>asociaciones similares entre la contaminación del aire y el riesgo de desarrollar TDAH.</p>	
(Pagalan et al., 2019)	<p>Cohorte poblacional.</p> <p>(n=132 256): Todos los nacimientos en Metro Vancouver, Columbia Británica, Canadá, desde 2004-2009.</p>	<p>El objetivo es evaluar si la exposición prenatal a la contaminación del aire es un factor de riesgo para el TEA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Dióxido de nitrógeno – Partículas PM_{2.5} – Óxido de nitrógeno. <p>Medida indirecta a través de los datos de monitoreo continuo (2003-2014) de Metro Vancouver's Air Quality Monitoring Network.</p>	<p>Se observó un mayor riesgo de TEA asociado con la exposición a PM_{2.5}, NO y NO₂.</p> <p>La asociación entre las exposiciones a PM_{2.5} y NO₂ no fueron tan significativas como la exposición a NO.</p>	7
(Furlong et al., 2017)	<p>Cohorte prospectivo de nacimiento longitudinal</p> <p>(n=162) Madres e hijos.</p> <p>Datos extraídos de <i>Children's Environmental Health Center / Icahn School of Medicine</i> (s. f.)</p>	<p>Investigar las asociaciones entre los metabolitos piretroides y sus isómeros cis y trans durante el embarazo y los resultados conductuales durante la infancia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Plaguicidas piretroides. <p>Medida directa mediante: Muestras de orina que se analizaron mediante espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida de alto rendimiento para analizar los extractos para los metabolitos piretroides:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 3-PBA. – trans -DCCA. – cis -DCCA. <p>También se analizaron los metabolitos de plaguicidas organofosforados OP:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dietilditiofosfato (DEDP). – Dietilfosfato (DEP). – Dietiltiofosfato (DETP). – Dimetilditiofosfato (DMDP). – Dimetilfosfato (DMP). – Dimetiltiofosfato (DMTP). <p>El BASC y el BRIEF se completaron en las visitas de 4, 6 y 7-9 años.</p>	<p>Los niveles detectables de 3-PBA prenatal se asociaron con una peor regulación conductual, control emocional, cambios, conductas internalizantes, depresión y somatización. El nivel cis-DCCA se asoció con una peor regulación conductual, control emocional, inhibición, problemas de externalización y problemas de conducta. El metabolito trans - DCCA no se asoció con un rendimiento adverso para ningún compuesto o subescala, en la infancia, incluido el TDAH o el TEA.</p>	7
(Philippat et al., 2018)	<p>Cohorte</p> <p>(n=203)</p> <p>Madres e hijos (nacidos entre 2006 y marzo de 2014) de la</p>	<p>Estudiar las asociaciones entre los marcadores biológicos prenatales para la exposición a plaguicidas OP y el riesgo de tener</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Plaguicidas organofosforados (OP). <p>Medida directa a través de análisis de orina que se analizaron mediante cromatografía de gases o cromatografía líquida de alto</p>	<p>No se observó asociación entre exposición prenatal a plaguicidas OP y TEA o NTD cuando los niños y las niñas se estudiaron juntos. Después de la</p>	7

	cohorte <i>MARBLES</i> (s. f.).	un hijo con TEA o desarrollo no típico (DNT).	<p>rendimiento junto con espectrometría de masas en tándem con monitorización de iones de cuantificación y confirmación para siete metabolitos de plaguicidas OP en repetidas muestras durante el embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dimetilfosfato (DMP) – Dietilfosfato (DEP) – Dimetiltiofosfato (DMTP) – Dimetilditiofosfato (DMDTP) – Dietiltiofosfato (DETP) – Dietilditiofosfato (DEDTP) <p>junto con 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCPy)</p> <p>Un metabolito específico de clorpirifos y clorpirifos-metilo.</p> <p>ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule and the Autism Diagnostic Interview – Revised.)</p> <p>MSEL (Escala Mullen de Aprendizaje temprano.)</p>	estratificación por sexo, el DMTP tendió a asociarse con un mayor riesgo de tener una hija con TEA.	
(Jo et al., 2019)	<p>Cohorte retrospectivo.</p> <p>(n= 241.378)</p> <p>Madre-hijo con partos únicos en hospitales KPSC entre el 01/01/1999 y 31/12/2009.</p>	<p>Evaluar si la exposición a la contaminación del aire prenatal y temprana interactúa con el estado de diabetes materna para afectar el riesgo de TEA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Ozono (O₃) – Partículas <2.5 µm (PM_{2.5}) – Partículas <10 µm de diámetro aerodinámico – Dióxido de nitrógeno <p>Medida indirecta a través de las mediciones en las estaciones reguladoras de monitoreo de aire de US EPA (2020).</p> <p>Los TEA se clasificaron según <i>Organización Mundial de la Salud</i> (s. f.). Los resultados se extrajeron de los registros médicos electrónicos de KPSC.</p>	<p>Los resultados muestran asociación de TEA con PM_{2.5}, en primer y tercer trimestre de embarazo y en el primer año de vida, pero no con otros contaminantes.</p> <p>El inicio de la DMG al inicio del embarazo o antes del final del segundo trimestre de embarazo puede aumentar la susceptibilidad de los niños al riesgo prenatal de TEA asociado a O₃.</p>	7
(Schmidt et al., 2016)	<p>Cohorte.</p> <p>(n=47): parejas de madres e hijos de los cuales:</p> <p>(n=24): niños con TEA</p> <p>(n=23): niños con DT</p> <p>Datos extraídos de <i>MARBLES</i> (s. f.)</p>	<p>El objetivo de este estudio es a través de la población de la cohorte <i>MARBLES</i> evaluar qué factores gestacionales influyen más en los niveles de metilación placentaria como un biomarcador mecanicista potencial.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Plaguicidas profesionales para césped o jardín. – plaguicidas profesionales para la interior de la casa. – Bolsas o collares para pulgas / garrapatas aplicadas a mascotas. – Jabones o champús para mascotas. <p>Medida indirecta mediante entrevistas telefónicas, cuestionarios enviados por correo.</p> <p>Se analizaron dominios intercalados parcialmente metilados (PMD) y dominios altamente metilados</p>	<p>Los resultados muestran que las asociaciones más fuertes y sólidas fueron entre los plaguicidas aplicados profesionalmente fuera del hogar y la metilación promedio más alta sobre PMD y una proporción reducida del genoma en PMD. La exposición a plaguicidas podría alterar la metilación de ADN placentario más que otros factores.</p>	7

			<p>(HMD) en las muestras de la placenta y la sangre del cordón umbilical mediante una medida directa a través de enfoque imparcial de secuenciación de bisulfito del genoma completo MethylC-seq que incluye el análisis de todos los CpG únicos alineables en el genoma.</p> <p>Todos los niños son evaluados mediante Autism Diagnostic Observation Schedule-Generik (ADOS)</p>		
--	--	--	---	--	--

Tabla 3.

Abreviaturas: a: año/años; AF: Ácido Fólico; BASC: Sistema de Evaluación de Comportamiento para niños; APA: Asociación Americana de Psiquiatría; BRIEF: Inventario de calificación de comportamiento del funcionamiento ejecutivo; CCHMC: Cincinnati Childrens Hospital Medical Center; COP: contaminantes orgánicos persistentes; DDS: Departamento de Servicios del Desarrollo de California; DMG: diabetes mellitus gestacional; DNT: Desarrollo No Típico; DT: Desarrollo Típico; EMA: Estudio Early Markers for Autism; EMR: Registros médicos electrónicos; GP: Población general; ID: Discapacidad Intelectual sin Autismo; INSI: Instituto Nacional de Seguros de Israel; KPSC: Kaiser Permanente Southern California; m: mes/meses; MAPSS: Maternal Air Pollution in Southern Sweden; PCR: Registro Central Psiquiátrico Danés; PUR: Pesticide RNPC: Registro de Pacientes de Dinamarca; TDAH: Trastorno Déficit de atención e hiperactividad; TEA: Trastornos del Espectro Autista; Use Reporting.

Entre los 22 artículos seleccionados se encuentran estudios de casos y controles (12) y estudios de cohorte (10), el 100% de los artículos estaban escritos en inglés (22); los artículos fueron publicados en los años 2016 (1), 2017 (7), 2018 (7), 2019 (6) y 2020 (1). Los países donde se realizaron los estudios fueron en Estados Unidos (16), Suecia (2) y un artículo en cada uno de los siguientes países: Finlandia, Dinamarca, Canadá e Israel. Los artículos fueron seleccionados de diferentes revistas científicas entre las que se encuentran: Environmental Health Perspectives (5), Environmental Research (3), Autism Research (2), Environmental International (2), NeuroToxicology (1), International Journal of Hygiene and Environmental Health (1), The American Journal of Psychiatry (1), British Medical Journal (1), G3 (Bethesda) (1), American Journal of Epidemiology (1), Epidemiology (1), Environmental epidemiology (1), JAMA Pediatrics (1) y Environmental epigenetics (1). Los datos de las muestras de los estudios se extrajeron de cohortes, departamentos o registros médicos resumidos en el Anexo 3.

5. DISCUSIÓN

Se han dividido los resultados de los estudios en función del agente de exposición, como se muestra en la figura 2, el 55% de los artículos tienen plaguicidas como agente de exposición a estudiar en relación con TEA y el 45% de los artículos tienen a partículas y contaminantes del aire.

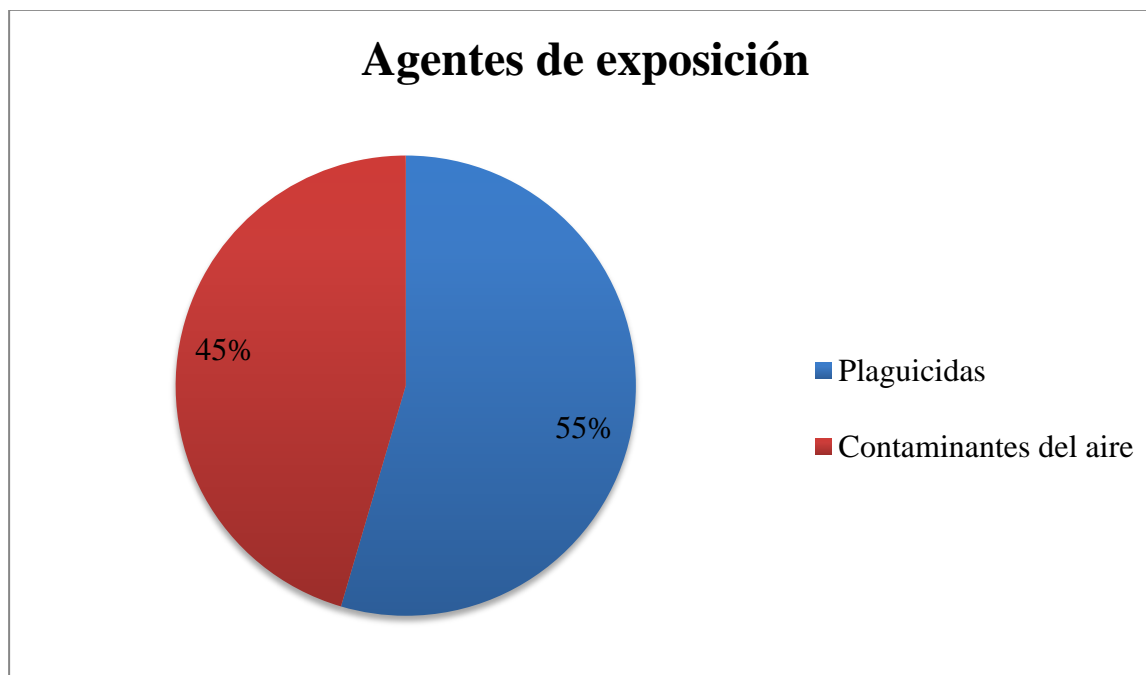


Figura 2. Agentes de exposición de los artículos incluidos.

5.1. Plaguicidas

Doce del total de los artículos incluidos en esta revisión estudian los plaguicidas en relación con el TEA, de entre ellos cuatro analizan como agente de exposición plaguicidas organoclorados (OCP) o policlorados (PCB), Brown et al. (2018) concluye que los plaguicidas organoclorados, en concreto DDT, están asociados con un aumento de la probabilidad de TEA, en cambio no encuentra asociación con los plaguicidas policlorados. Lyall et al. (2017) expone lo contrario, relaciona un aumento del riesgo de TEA con los PCB y no asocia un mayor riesgo con los OCP. Granillo et al. (2019) solo evalúa la relación con los PCB y sus resultados muestran una influencia en el riesgo de recurrencia en hermanos menores de niños con TEA. El último de los estudios que evalúan este tipo de plaguicidas, Traglia et al. (2017), analiza los PCB y OCB y añade el análisis de congéneres polibromados, tiene como resultados una asociación negativa con compuestos polibromados, OCP y PCB en relación con los TEA. La muestra de este estudio al igual que la de Lyall et al. (2017) están extraídas del mismo registro de datos (Croen et al., 2008).

Los cuatro artículos (Brown et al., 2018; Granillo et al., 2019; Lyall et al., 2017; Traglia et al., 2017) utilizan medidas directas para evaluar la exposición a través de análisis de orina y sangre y tienen buena calidad según la Escala Newcastle-Ottawa (NOS) (*Ottawa Hospital Research Institute*, s. f.), siendo más alta la de Brown et al. (2018).

Granillo et al. (2019) tiene una muestra más pequeña y solo evalúa la exposición a PCB y Brown et al., (2018); Lyall et al. (2017) y Traglia et al. (2017) tienen una muestra más equiparada, la localización del estudio puede ser un indicador de la diferencia entre los resultados ya que Brown et al. (2018) que relaciona el TEA con los OCP fue realizado en Finlandia, Lyall et al. (2017) y Granillo et al. (2019) que relacionan los PCB con el TEA están realizados en California y Traglia et al. (2017) que no encuentra relación con la exposición y el TEA también está realizado en California.

Schmidt et al. (2017) y von Ehrenstein et al. (2019) encuentran asociación entre el TEA y 6 tipos de plaguicidas; glifosato, organofosforados (clorpirifos, diazinón, malatión), avermectina y piretroide (permetrina). Schmidt et al. (2017) evalúa la exposición a plaguicidas combinada con ácido fólico en relación con el riesgo de TEA, en esta revisión no se analiza el consumo de ácido fólico pero se ha incluido en la revisión porque encuentra relación entre la exposición a estos plaguicidas durante el embarazo y los TEA. Schmidt et al. (2017) y von Ehrenstein et al. (2019) tienen buena calidad según Escala NOS y la medición de sus exposiciones se realiza de forma indirecta a través de datos residenciales y entrevistas.

Sagiv et al. (2018) muestra que si hay relación entre los DAP (metabolitos inespecíficos de dialquil fosfato) de OP pero no existe relación entre la proximidad residencial al uso de plaguicidas y los TEA, Millenson et al. (2017) no encuentra asociación entre los niveles maternos de DAP y TEA y Philippat et al. (2018) no encuentra asociación entre DAP y TEA antes de ajustar los resultados por sexo, una vez estratificados si encuentran relación entre un mayor riesgo de tener TEA en las niñas.

Philippat et al. (2018) y Sagiv et al. (2018) encuentran asociación con las concentraciones de DAP están realizados en California y Millenson et al. (2017) que no encuentra asociación está realizado en Cincinnati (Ohio), lo que puede indicar una diferente exposición a los plaguicidas en función del lugar de residencia. Los dos artículos (Philippat et al., 2018; Sagiv et al., 2018) midieron sus resultados de forma directa mediante análisis de orina y tienen una calidad similar según Escala NOS siendo ligeramente inferior en Philippat et al. (2018).

Hertz-Picciotto et al. (2018) examina de forma directa a través de muestras de sangre, orina y otras muestras corporales, si la exposición a plaguicidas piretroides o retardantes de llama bromados (PBDE) está relacionada con una mayor recurrencia de diagnóstico de TEA en niños que ya tienen un hermano mayor diagnosticado con TEA y los datos revelan que existe un 24% de riesgo de recurrencia, Furlong et al. (2017) a través de una medición directa con muestras de orina analiza tres extractos y da como resultados que dos de ellos (3-PBA y cis-DCCA) se asociaron con comportamientos del TEA y el tercer extracto (trans-DCCA) no se asoció con ningún comportamiento del TEA. Hertz-Picciotto et al. (2018) tiene una calidad ligeramente más alta que Furlong et al. (2017) según la Escala NOS.

Schmidt et al. (2016) evalúa la exposición a plaguicidas profesionales, tanto para interior como para exterior y jabones y métodos para pulgas y garrapatas aplicados a mascotas y lo relaciona con las metilaciones placentarias como un biomarcador que puede estar relacionado con el desarrollo de TEA, sus resultados muestran la asociación más alta con los plaguicidas aplicados fuera del hogar y tiene la puntuación mínima en la Escala NOS para poder ser incluido en la revisión. (Schmidt et al., 2016) utiliza la misma muestra de estudio que otros tres artículos (Granillo et al., 2019; Hertz-Picciotto, Schmidt, Walker, et al., 2018; Philippiat et al., 2018), la población de cohorte *MARBLES* (s. f.).

Existe un desacuerdo en la bibliografía existente acerca de la relación entre el desarrollo de TEA y la exposición a plaguicidas PCB y OCP al igual que ocurre en esta revisión: Brown et al. (2018) sí encuentra relación con los OCP y no con los PCB, Lyall et al. (2017) encuentra asociación con los PCB y no con los OCP, Granillo et al. (2019) sí encuentra asociación con los PCB y no evalúa la asociación con OCP y Traglia et al. (2017) no encuentra asociación con OCP ni PCB. Lo que sí evidencian es que los OCP y los PCB son compuestos perjudiciales para el organismo en desarrollo. En una revisión realizada por Ye et al. (2017) se comparte la asociación de DDT con comportamientos autísticos como ocurre en Lyall et al., (2017), también expone resultados sobre que la exposición a PCB afecta al desarrollo neurológico y puede estar relacionado con TEA.

Pessah et al. (2019) evidencia en una revisión que hay estudios epidemiológicos en humanos en los que se demuestra que los PCB son neurotóxicos del desarrollo y se asocian con una serie de déficits cognitivos y motores pero también expone que los datos pueden ser muy desafiantes a la hora de realizar los estudios debido a la diversidad química de los PCB.

Según una reciente revisión sistemática realizada por Ongono et al. (2020), el glifosato es un plaguicida que está en relación con el aumento de riesgo de padecer TEA si se produce una exposición en el periodo prenatal. Vrijheid et al. (2016) expone en una revisión una consistente relación entre el autismo y la exposición a clorpirifios. Estos datos coinciden con los resultados de Schmidt et al. (2017) y von Ehrenstein et al. (2019) que relacionan la exposición al glifosato durante el embarazo y el riesgo de desarrollar TEA.

Hertz-Picciotto, Schmidt, & Krakowiak (2018) informa mediante diferentes estudios (Eskenazi et al., 2007; Rauh et al., 2011; E. M. Roberts et al., 2007; Shelton et al., 2014) que las exposiciones prenatales a OP están relacionadas con el TEA como ocurre en esta revisión en cuatro artículos (Philippat et al., 2018; Sagiv et al., 2018; Schmidt et al., 2017; von Ehrenstein et al., 2019).

Dos de los artículos citados (E. M. Roberts et al., 2007; Shelton et al., 2014) en la revisión de Hertz-Picciotto, Schmidt, & Krakowiak (2018) también muestran asociación con los plaguicidas piretroides observándose una mayor asociación en el tercer trimestre de embarazo. Posar & Visconti (2017) indican que los hijos de madres expuestas a plaguicidas piretroides durante el periodo previo a la concepción o durante la exposición en el tercer trimestre tienen mayor riesgo de padecer TEA. Estos datos coinciden con la relación entre plaguicidas piretroides prenatal y el desarrollo de TEA que se ha encontrado en varios artículos (Furlong et al., 2017; Hertz-Picciotto et al., 2018; Schmidt et al., 2017; von Ehrenstein et al., 2019).

Posar & Visconti (2017) publican en su revisión los resultados que se encuentran en el artículo Shelton et al. (2014) que indican que vivir cerca de lugares expuestos a plaguicidas OP en algún momento durante el embarazo se asoció con un aumento del 60% de riesgo de TEA siendo mayor el riesgo para la exposición de OP en general en el tercer trimestre y para la exposición de clorpirifos en el segundo trimestre. La relación de clorpirifos y TEA coincide con los resultados extraídos de Schmidt et al. (2017) y von Ehrenstein et al. (2019).

5.2. Partículas ambientales

Los restantes diez artículos evalúan exposiciones a la contaminación del aire y se evalúan agentes de exposición como óxidos y dióxidos de nitrógeno (NO_x), partículas PM_{2.5} y PM₁₀, dióxido de azufre (SO₂) y Ozono (O₃).

Raz et al. (2018) evalúa solo la exposición al dióxido de nitrógeno (NO₂) y sus resultados muestran mayor evidencia de que la relación entre la exposición durante el periodo postnatal puede ser mayor que la exposición durante el periodo prenatal. Oudin et al. (2019) también analiza el NO₂ y sí muestra resultados de asociación positiva entre la exposición durante el periodo prenatal y un mayor riesgo de TEA. La calidad de ambos estudios es parecida según la Escala NOS, siendo un poco mayor la de Raz et al. (2018).

Kaufman et al. (2019) y McGuinn et al. (2020) evalúan la exposición a O₃ y PM_{2.5} y comparten resultados que muestran relación con el tercer trimestre de embarazo y el periodo postnatal y no encuentran relación con los dos primeros trimestres de embarazo. Los dos artículos (Kaufman et al., 2019; McGuinn et al., 2020) tienen una calidad alta según la Escala NOS.

Gong et al. (2017) investiga la exposición de óxidos de nitrógeno (NO_x) y PM₁₀, sus resultados no encuentran asociación entre esta exposición durante el periodo pre y postnatal en relación con el TEA, la ausencia de asociación positiva puede estar relacionada con los niveles relativamente bajos de contaminación del aire en Estocolmo, ciudad de estudio de la muestra poblacional del artículo.

Pagalan et al. (2019) evalúa agentes como óxido de Nitrógeno (NO), NO₂ y PM_{2.5}, y encontró asociaciones no significativas entre la relación del NO₂ y PM_{2.5} y los TEA y sí encontró una relación más significativa con la exposición al NO. Este artículo tiene la calidad mínima para ser incluido según la Escala NOS.

Kim et al. (2017) mide la interacción entre NO₂, PM_{2.5}, PM₁₀, O₃ y la variación del número de copias (eliminaciones o duplicaciones de secciones de ADN) y sus resultados reflejan una mayor susceptibilidad al O₃ y que puede aumentar el riesgo de TEA en niños con un alto nivel de cambios en el número de copias en su ADN. Goodrich et al. (2018) examina los efectos conjuntos del ácido fólico (AF) y la exposición a la contaminación del aire asociada a TEA, como ya ocurre en el apartado de plaguicidas esta discusión aunque no se evalúe en esta revisión el consumo de AF se ha incluido por añadir datos de la exposición a NO₂, PM_{2.5}, PM₁₀, O₃ y porque la calidad del estudio es de las más altas de la revisión junto con Brown et al. (2018), Ritz et al. (2018) y von Ehrenstein et al. (2019) según la Escala NOS; Kim et al. (2017) refleja resultados que indican que las madres expuestas a niveles más altos de estos contaminantes durante el primer trimestre del embarazo y que informaron una baja ingesta periconcepcional de ácido fólico tienen un mayor riesgo de TEA en comparación

con aquellas madres expuestas a niveles más bajos del mismo contaminante del aire y que informaron una alta ingesta periconcepcional de ácido fólico.

Jo et al. (2019) también examina la exposición a la contaminación del aire en relación con la diabetes mellitus gestacional (DMG), entre sus agentes de exposición examina NO₂, PM_{2.5}, PM₁₀, O₃, y solo encuentra asociación en primer y tercer trimestre y en el primer año de vida frente a la exposición de PM_{2.5}, y en cuando a la DMG si se inicia al empezar el embarazo o antes del final del segundo trimestre puede aumentar la susceptibilidad de los niños asociada a la exposición de O₃. Este estudio también tiene la puntuación mínima según la Escala NOS para ser incluido en la revisión.

Ritz et al. (2018) examina la exposición a NO₂, PM_{2.5}, PM₁₀, y SO₂ y evidencia resultados sobre la exposición de estos contaminantes en la etapa posnatal y no prenatal y el riesgo de padecer TEA. La calidad de este artículo como se nombra anteriormente es de las más altas de la revisión según la Escala NOS.

Todas las exposiciones a las partículas y contaminación del aire han sido medidas a través de formas de medición indirecta mediante la ubicación residencial y modelos de monitoreo de exposición promedio de contaminación del aire y a través de entrevistas telefónicas.

Vrijheid et al. (2016) describe la asociación entre la contaminación del aire, especialmente la exposición prenatal a PM y el diagnóstico de TEA, Posar & Visconti (2017) muestra datos de un artículo (Volk et al., 2013) que examina la asociación entre la contaminación del aire y TEA y muestra asociación con la exposición al NO₂, PM_{2.5} y PM₁₀ durante la gestación y el primer año de vida, otro artículo de esta revisión (Kalkbrenner et al., 2015) muestra que la exposición a PM₁₀ durante el tercer trimestre se asoció con un mayor riesgo de padecer TEA que durante la exposición en el resto del embarazo. Otro de los artículos (Raz et al., 2015) encontró mayor asociación entre la exposición a PM_{2.5} y TEA durante el tercer trimestre del embarazo y se encontró poca asociación entre PM₁₀ y TEA. En otro artículo (Talbot et al., 2015) los autores concluyen que tanto la exposición a PM_{2.5} prenatal como la posnatal están asociadas con un mayor riesgo de TEA.

Los datos extraídos de estas dos revisiones (Posar & Visconti, 2017; Vrijheid et al., 2016) coinciden con Kaufman et al. (2019) y McGuinn et al. (2020) que encuentran asociación con la exposición prenatal a PM_{2.5} durante el tercer trimestre de embarazo.

Goodrich et al. (2018) relaciona la exposición a $PM_{2.5}$ y PM_{10} durante el primer trimestre de embarazo y el bajo consumo de AF con el riesgo de padecer TEA. Jo et al. (2019) también relaciona la exposición a $PM_{2.5}$ durante el primer y tercer trimestre de embarazo con el desarrollo de TEA. Estos datos pueden aportar que existe un mayor riesgo de exposición a PM durante el tercer trimestre de gestación. Los datos en referencia a la exposición prenatal de NO_2 coinciden con (Oudin et al., 2019).

Zhao et al. (2018) revisó 31 artículos de los cuales 7 estudiaban la relación entre la exposición al ozono y el desarrollo de TEA, 2 de ellos (Becerra et al., 2013; Jung et al., 2018) informaron un aumento en el riesgo de incidencia de TEA en relación con la exposición al O_3 . Flores-Pajot et al. (2016) revisó datos sobre la exposición a contaminantes del aire y su relación con el TEA y mostró resultados en los que se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre la exposición al O_3 durante el embarazo y el TEA. También asocia el TEA con la exposición a $PM_{2.5}$ y a NO_2 , siendo el riesgo más elevado a medida que avanza la gestación en relación con la exposición a NO_2 .

Los datos de Zhao et al. (2018) y Flores-Pajot et al. (2016) en relación al O_3 coinciden con Kaufman et al. (2019) y McGuinn et al. (2020) que relacionan la exposición al O_3 en el tercer trimestre de embarazo y el riesgo de desarrollar TEA, Kim et al. (2017) también encuentra asociación con el O_3 , Goodrich et al., (2018) que encuentra relación con la exposición al O_3 durante el primer trimestre de embarazo y lo relaciona con el riesgo añadido del bajo consumo de ácido fólico y Jo et al. (2019) que relaciona el riesgo de desarrollar TEA con la exposición al O_3 y añade el factor de riesgo de padecer diabetes mellitus gestacional al inicio o antes del final del segundo trimestre del embarazo.

Tres artículos de esta revisión (Gong et al., 2017; Raz et al., 2018; Ritz et al., 2018) no encuentran asociación entre los agentes de exposición estudiados y el riesgo de desarrollar TEA, esto puede ser debido a diferentes factores como sesgos a la hora de recoger los resultados o la región donde se realiza el estudio; Raz et al. (2018) fue realizado en Israel, Gong et al. (2017) fue realizado en Estocolmo y Ritz et al. (2018) fue realizado en Dinamarca.

Los artículos que sí han encontrado asociación entre la exposición a contaminantes del aire y el desarrollo de TEA están realizados todos en Norteamérica, cuatro de ellos en California (Goodrich et al., 2018; Jo et al., 2019; Kim et al., 2017; Oudin et al., 2019), Kaufman et al. (2019) está realizado en Ohio, Pagalan et al. (2019) está realizado en Canadá y McGuinn et al. (2020) en varias ciudades de Estados Unidos. Estos datos pueden hacer pensar

que la contaminación en Norteamérica es más alta que en países como Israel, Dinamarca y Suecia.

Una limitación encontrada en esta revisión sistemática es que no es una revisión ciega ya que está realizada solo por una persona al ser una revisión para un Trabajo Fin de Master.

6. CONCLUSIONES

Hay evidencias que tanto los plaguicidas como las partículas del aire producen un efecto en el desarrollo embriológico cuando la madre está expuesta a estos contaminantes durante el embarazo, hay variedad de resultados entre las exposiciones a los mismos agentes y la cantidad de estudios que coinciden no es alta.

Los resultados evidencian que 17 de los artículos incluidos en esta revisión encuentran asociación entre los Trastornos del Espectro Autista y los siguientes plaguicidas: organoclorados, policlorados, organofosforados y piretroides; y los siguientes contaminantes del aire: óxido de carbono (NO), dióxido de carbono (NO₂), PM_{2.5}, PM₁₀, O₃ (Ozono) y SO₂ (dióxido de azufre).

Los 5 artículos restantes estudian factores que no encuentran una asociación positiva relacionada con los TEA, estos estudios evalúan los siguientes factores: plaguicidas polibromados, OCP, PCB; niveles maternos de DAP, 2 artículos sobre Ozono y PM_{2.5} y un último artículo que no encuentra asociación a la exposición con Ozono y PM₁₀.

Hay diferentes motivos posibles por los que pueden encontrarse estas diferencias en los resultados, uno de ellos puede ser el lugar de realización del estudio ya que al realizarse en diferentes partes del mundo puede haber un nivel de exposición a la contaminación diferente, la evaluación de la exposición en los diferentes trimestres del embarazo ya que algunos de los estudios exponen diferentes resultados en función de lo avanzada que esté la gestación y la dificultad de recoger los datos de manera 100% fiable ya que en los estudios de cohortes y de casos y controles incluidos en esta revisión puede haber muchos sesgos debido a que muchos de los datos no se recogen con métodos de evaluación directos sino mediante datos de exposición en función del lugar de residencia y de entrevistas que pueden dar lugar a errores u olvidos.

Lo que sí es evidente es que hace falta ahondar en la investigación de estos factores para averiguar cuál es el motivo o cuales son las variables por las que se pueden identificar como factores de riesgo los diferentes tipos de plaguicidas y contaminantes en relación con el Trastorno del Espectro Autista.

7. BIBLIOGRAFÍA

Aa.Vv. (2013). *CLASIFICACION INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES*. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUM.

Becerra, T. A., Wilhelm, M., Olsen, J., Cockburn, M., & Ritz, B. (2013). Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. *Environmental Health Perspectives*, 121(3), 380-386. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205827>

Braun, J. M., Kalloo, G., Chen, A., Dietrich, K. N., Liddy-Hicks, S., Morgan, S., Xu, Y., Yolton, K., & Lanphear, B. P. (2017). Cohort Profile: The Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME) study. *International Journal of Epidemiology*, 46(1), 24. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw006>

Brown, A. S., Cheslack-Postava, K., Rantakokko, P., Kiviranta, H., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKeague, I. W., Surcel, H.-M., & Sourander, A. (2018). Association of Maternal Insecticide Levels With Autism in Offspring From a National Birth Cohort. *The American Journal of Psychiatry*, 175(11), 1094-1101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17101129>

CHAMACOS Study / CERCH. (s. f.). Recuperado 16 de mayo de 2020, de <https://cerch.berkeley.edu/research-programs/chamacos-study>

Children's Environmental Health Center | Icahn School of Medicine. (s. f.). Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Recuperado 20 de mayo de 2020, de <https://icahn.mssm.edu/about/departments/environmental-public-health/cehc>

Croen, L. A., Braunschweig, D., Haapanen, L., Yoshida, C. K., Fireman, B., Grether, J. K., Kharrazi, M., Hansen, R. L., Ashwood, P., & Van de Water, J. (2008). Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: The early markers for autism study. *Biological Psychiatry*, 64(7), 583-588. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.006>

DSM-5 Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. (s. f.). Recuperado 16 de mayo de 2020, de <https://marbanlibros.com/psiquiatria/795-dsm-5-manual-diagnostico-y-estadistico-de-los-trastornos-mentales-9788491103721.html>

Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C. S., Wang, C., Yasamy, M. T., & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of

- autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 5(3), 160-179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- Eskenazi, B., Marks, A. R., Bradman, A., Harley, K., Barr, D. B., Johnson, C., Morgia, N., & Jewell, N. P. (2007). Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environmental Health Perspectives*, 115(5), 792-798. <https://doi.org/10.1289/ehp.9828>
- Flores-Pajot, M.-C., Ofner, M., Do, M. T., Lavigne, E., & Villeneuve, P. J. (2016). Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: A review and meta-analysis. *Environmental Research*, 151, 763-776. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.030>
- Furlong, M. A., Barr, D. B., Wolff, M. S., & Engel, S. M. (2017). Prenatal exposure to pyrethroid pesticides and childhood behavior and executive functioning. *Neurotoxicology*, 62, 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.08.005>
- Gómez-Chavarrín, M., Martínez-Guerra, J. C., Esquivel-Franco, D. C., Báez-Saldaña, A., & Gutiérrez-Ospina, G. (2013). *Neurotoxicidad durante el desarrollo inducida por sustancias químicas ambientales*. 7.
- Gong, T., Dalman, C., Wicks, S., Dal, H., Magnusson, C., Lundholm, C., Almqvist, C., & Pershagen, G. (2017). Perinatal Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Autism Spectrum Disorders. *Environmental Health Perspectives*, 125(1), 119-126. <https://doi.org/10.1289/EHP118>
- Goodrich, A. J., Volk, H. E., Tancredi, D. J., McConnell, R., Lurmann, F. W., Hansen, R. L., & Schmidt, R. J. (2018). Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(1), 69-80. <https://doi.org/10.1002/aur.1885>
- Granillo, L., Sethi, S., Keil, K. P., Lin, Y., Ozonoff, S., Iosif, A.-M., Puschner, B., & Schmidt, R. J. (2019). Polychlorinated biphenyls influence on autism spectrum disorder risk in the MARBLES cohort. *Environmental Research*, 171, 177-184. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.061>

- Gyawali, S., & Patra, B. N. (2019). Autism spectrum disorder: Trends in research exploring etiopathogenesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(8), 466-475.
<https://doi.org/10.1111/pcn.12860>
- H. A. APA (American Psychiatric Asso, P., First, M. B., & Frances, A. (2001). *Manual Diagnóstico Y Estadístico De Los Trastornos Mentales* (Edición: 1). Elsevier - Masson.
- Hertz-Picciotto, I., Croen, L. A., Hansen, R., Jones, C. R., van de Water, J., & Pessah, I. N. (2006). The CHARGE study: An epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environmental Health Perspectives*, 114(7), 1119-1125.
<https://doi.org/10.1289/ehp.8483>
- Hertz-Picciotto, I., Schmidt, R. J., & Krakowiak, P. (2018). Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 11(4), 554-586.
<https://doi.org/10.1002/aur.1938>
- Hertz-Picciotto, I., Schmidt, R. J., Walker, C. K., Bennett, D. H., Oliver, M., Shedd-Wise, K. M., LaSalle, J. M., Giulivi, C., Puschner, B., Thomas, J., Roa, D. L., Pessah, I. N., Van de Water, J., Tancredi, D. J., & Ozonoff, S. (2018). A Prospective Study of Environmental Exposures and Early Biomarkers in Autism Spectrum Disorder: Design, Protocols, and Preliminary Data from the MARBLES Study. *Environmental Health Perspectives*, 126(11), 117004.
<https://doi.org/10.1289/EHP535>
- Idring, S., Rai, D., Dal, H., Dalman, C., Sturm, H., Zander, E., Lee, B. K., Serlachius, E., & Magnusson, C. (2012). Autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: Design, prevalence and validity. *PloS One*, 7(7), e41280.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041280>
- Jo, H., Eckel, S. P., Chen, J.-C., Cockburn, M., Martinez, M. P., Chow, T., Lurmann, F. W., Funk, W. E., Xiang, A. H., & McConnell, R. (2019). Gestational diabetes mellitus, prenatal air pollution exposure, and autism spectrum disorder. *Environment International*, 133(Pt A), 105110.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105110>

- Jung, C.-R., Lin, Y.-T., & Hwang, B.-F. (2018). Correction: Air Pollution and Newly Diagnostic Autism Spectrum Disorders: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PloS One*, 13(8), e0202996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202996>
- Kalkbrenner, A. E., Windham, G. C., Serre, M. L., Akita, Y., Wang, X., Hoffman, K., Thayer, B. P., & Daniels, J. L. (2015). Particulate matter exposure, prenatal and postnatal windows of susceptibility, and autism spectrum disorders. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 26(1), 30-42. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000173>
- Kaufman, J. A., Wright, J. M., Rice, G., Connolly, N., Bowers, K., & Anixt, J. (2019). Ambient ozone and fine particulate matter exposures and autism spectrum disorder in metropolitan Cincinnati, Ohio. *Environmental Research*, 171, 218-227. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.013>
- Kim, D., Volk, H., Girirajan, S., Pendergrass, S., Hall, M. A., Verma, S. S., Schmidt, R. J., Hansen, R. L., Ghosh, D., Ludena-Rodriguez, Y., Kim, K., Ritchie, M. D., Hertz-Picciotto, I., & Selleck, S. B. (2017). The joint effect of air pollution exposure and copy number variation on risk for autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 10(9), 1470-1480. <https://doi.org/10.1002/aur.1799>
- Lampi, K. M., Banerjee, P. N., Gissler, M., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Huttunen, J., Kulmala, U., Lindroos, J., Niemelä, S., Rihko, M., Ristkari, T., Saanakorpi, K., Sarlin, T., Sillanmäki, L., McKeague, I. W., Surcel, H.-M., Helenius, H., Brown, A. S., & Sourander, A. (2011). Finnish Prenatal Study of Autism and Autism Spectrum Disorders (FIPS-A): Overview and design. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(8), 1090-1096. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1132-6>
- Lyall, K., Croen, L. A., Sjödin, A., Yoshida, C. K., Zerbo, O., Kharrazi, M., & Windham, G. C. (2017). Polychlorinated Biphenyl and Organochlorine Pesticide Concentrations in Maternal Mid-Pregnancy Serum Samples: Association with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *Environmental Health Perspectives*, 125(3), 474-480. <https://doi.org/10.1289/EHP277>

- Málaga, I., Blanco-Lago, R., Hedrera-Fernández, A., Álvarez-Alvarez, N., Oreña-Ansonera, V. A., & Baeza-Velasco, M. (2019). [Prevalence of autism spectrum disorders in USA, Europe and Spain: Coincidences and discrepancies]. *Medicina*, 79(Suppl 1), 4-9.
- Malmqvist, E., Liew, Z., Källén, K., Rignell-Hydbom, A., Rittner, R., Rylander, L., & Ritz, B. (2017). Fetal growth and air pollution—A study on ultrasound and birth measures. *Environmental Research*, 152, 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.017>
- MARBLES Study (s. f.). Recuperado 20 de mayo de 2020, de <http://marbles.ucdavis.edu/>
- McGuinn, L. A., Windham, G. C., Kalkbrenner, A. E., Bradley, C., Di, Q., Croen, L. A., Fallin, M. D., Hoffman, K., Ladd-Acosta, C., Schwartz, J., Rappold, A. G., Richardson, D. B., Neas, L. M., Gammon, M. D., Schieve, L. A., & Daniels, J. L. (2020). Early Life Exposure to Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: Findings from a Multisite Case-Control Study. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 31(1), 103-114. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001109>
- Millenson, M. E., Braun, J. M., Calafat, A. M., Barr, D. B., Huang, Y.-T., Chen, A., Lanphear, B. P., & Yolton, K. (2017). Urinary organophosphate insecticide metabolite concentrations during pregnancy and children's interpersonal, communication, repetitive, and stereotypic behaviors at 8 years of age: The home study. *Environmental Research*, 157, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.05.008>
- NTP 487: Neurotoxicidad: Agentes neurotóxicos. (s. f.). 7.
- Ongono, J. S., Béranger, R., Baghdadli, A., & Mortamais, M. (2020). Pesticides used in Europe and autism spectrum disorder risk: Can novel exposure hypotheses be formulated beyond organophosphates, organochlorines, pyrethroids and carbamates? - A systematic review. *Environmental Research*, 187, 109646. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109646>
- Organización Mundial de la Salud. (s. f.). Recuperado 21 de mayo de 2020, de <https://www.who.int/es>
- Ottawa Hospital Research Institute. (s. f.). Recuperado 16 de mayo de 2020, de http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Oudin, A., Frondelius, K., Haglund, N., Källén, K., Forsberg, B., Gustafsson, P., & Malmqvist, E. (2019). Prenatal exposure to air pollution as a potential risk factor for autism and ADHD. *Environment International*, 133(Pt A), 105149. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105149>

- Pagalan, L., Bickford, C., Weikum, W., Lanphear, B., Brauer, M., Lanphear, N., Hanley, G. E., Oberlander, T. F., & Winters, M. (2019). Association of Prenatal Exposure to Air Pollution With Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatrics*, *173*(1), 86-92.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.3101>
- Pessah, I. N., Lein, P. J., Seegal, R. F., & Sagiv, S. K. (2019). Neurotoxicity of polychlorinated biphenyls and related organohalogens. *Acta Neuropathologica*, *138*(3), 363-387.
<https://doi.org/10.1007/s00401-019-01978-1>
- Pesticide Use Reporting*. (s. f.). Recuperado 16 de mayo de 2020, de
<https://www.cdpr.ca.gov/docs/pur/purmain.htm>
- Philippat, C., Barkoski, J., Tancredi, D. J., Elms, B., Barr, D. B., Ozonoff, S., Bennett, D. H., & Hertz-Picciotto, I. (2018). Prenatal exposure to organophosphate pesticides and risk of autism spectrum disorders and other non-typical development at 3 years in a high-risk cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *221*(3), 548-555.
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.02.004>
- Posar, A., & Visconti, P. (2017). Autism in 2016: The need for answers. *Jornal De Pediatria*, *93*(2), 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.09.002>
- Rauh, V., Arunajadai, S., Horton, M., Perera, F., Hoepner, L., Barr, D. B., & Whyatt, R. (2011). Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environmental Health Perspectives*, *119*(8), 1196-1201.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1003160>
- Raz, R., Levine, H., Pinto, O., Broday, D. M., Yuval, null, & Weisskopf, M. G. (2018). Traffic-Related Air Pollution and Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Nested Case-Control Study in Israel. *American Journal of Epidemiology*, *187*(4), 717-725.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwx294>
- Raz, R., Roberts, A. L., Lyall, K., Hart, J. E., Just, A. C., Laden, F., & Weisskopf, M. G. (2015). Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: A nested case-control analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environmental Health Perspectives*, *123*(3), 264-270. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408133>

- Ritz, B., Liew, Z., Yan, Q., Cui, X., Virk, J., Ketznel, M., & Raaschou-Nielsen, O. (2018). Air pollution and Autism in Denmark. *Environmental Epidemiology (Philadelphia, Pa.)*, 2(4).
<https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000028>
- Roberts, E. M., English, P. B., Grether, J. K., Windham, G. C., Somberg, L., & Wolff, C. (2007). Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environmental Health Perspectives*, 115(10), 1482-1489. <https://doi.org/10.1289/ehp.10168>
- Roberts, J. R., Dawley, E. H., & Reigart, J. R. (2019). Children's low-level pesticide exposure and associations with autism and ADHD: A review. *Pediatric Research*, 85(2), 234-241.
<https://doi.org/10.1038/s41390-018-0200-z>
- Sagiv, S. K., Harris, M. H., Gunier, R. B., Kogut, K. R., Harley, K. G., Deardorff, J., Bradman, A., Holland, N., & Eskenazi, B. (2018). Prenatal Organophosphate Pesticide Exposure and Traits Related to Autism Spectrum Disorders in a Population Living in Proximity to Agriculture. *Environmental Health Perspectives*, 126(4), 047012. <https://doi.org/10.1289/EHP2580>
- Sato, W., & Uono, S. (2019). The atypical social brain network in autism: Advances in structural and functional MRI studies. *Current Opinion in Neurology*, 32(4), 617-621.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000713>
- Schendel, D. E., Diguiseppi, C., Croen, L. A., Fallin, M. D., Reed, P. L., Schieve, L. A., Wiggins, L. D., Daniels, J., Grether, J., Levy, S. E., Miller, L., Newschaffer, C., Pinto-Martin, J., Robinson, C., Windham, G. C., Alexander, A., Aylsworth, A. S., Bernal, P., Bonner, J. D., ... Yeargin-Allsopp, M. (2012). The Study to Explore Early Development (SEED): A multisite epidemiologic study of autism by the Centers for Autism and Developmental Disabilities Research and Epidemiology (CADDRE) network. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(10), 2121-2140. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1461-8>
- Schmidt, R. J., Kogan, V., Shelton, J. F., Delwiche, L., Hansen, R. L., Ozonoff, S., Ma, C. C., McCanlies, E. C., Bennett, D. H., Hertz-Picciotto, I., Tancredi, D. J., & Volk, H. E. (2017). Combined Prenatal Pesticide Exposure and Folic Acid Intake in Relation to Autism Spectrum

- Disorder. *Environmental Health Perspectives*, 125(9), 097007.
<https://doi.org/10.1289/EHP604>
- Schmidt, R. J., Schroeder, D. I., Crary-Dooley, F. K., Barkoski, J. M., Tancredi, D. J., Walker, C. K., Ozonoff, S., Hertz-Picciotto, I., & LaSalle, J. M. (2016). Self-reported pregnancy exposures and placental DNA methylation in the MARBLES prospective autism sibling study. *Environmental Epigenetics*, 2(4). <https://doi.org/10.1093/eep/dvw024>
- Shelton, J. F., Geraghty, E. M., Tancredi, D. J., Delwiche, L. D., Schmidt, R. J., Ritz, B., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: The CHARGE study. *Environmental Health Perspectives*, 122(10), 1103-1109. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307044>
- Talbott, E. O., Arena, V. C., Rager, J. R., Clougherty, J. E., Michanowicz, D. R., Sharma, R. K., & Stacy, S. L. (2015). Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. *Environmental Research*, 140, 414-420. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.04.021>
- Traglia, M., Croen, L. A., Lyall, K., Windham, G. C., Kharrazi, M., DeLorenze, G. N., Torres, A. R., & Weiss, L. A. (2017). Independent Maternal and Fetal Genetic Effects on Midgestational Circulating Levels of Environmental Pollutants. *G3 (Bethesda, Md.)*, 7(4), 1287-1299. <https://doi.org/10.1534/g3.117.039784>
- US EPA, O. (2020, enero 15). *Ambient Air Monitoring Network Assessment Guidance Documents* [Other Policies and Guidance]. US EPA. <https://www.epa.gov/amtic/ambient-air-monitoring-network-assessment-guidance-documents>
- Volk, H. E., Lurmann, F., Penfold, B., Hertz-Picciotto, I., & McConnell, R. (2013). Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 71-77. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.266>
- von Ehrenstein, O. S., Ling, C., Cui, X., Cockburn, M., Park, A. S., Yu, F., Wu, J., & Ritz, B. (2019). Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: Population based case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 364, 1962. <https://doi.org/10.1136/bmj.1962>

- Vrijheid, M., Casas, M., Gascon, M., Valvi, D., & Nieuwenhuijsen, M. (2016). Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219(4-5), 331-342. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.05.001>
- Ye, B. S., Leung, A. O. W., & Wong, M. H. (2017). The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in children. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 227, 234-242. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.04.039>
- Zhao, T., Markevych, I., Romanos, M., Nowak, D., & Heinrich, J. (2018). Ambient ozone exposure and mental health: A systematic review of epidemiological studies. *Environmental Research*, 165, 459-472. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.015>

8. ANEXOS:

8.1. Anexo 1. Escala Newcastle – Ottawa para estudios de cohortes

(Ottawa Hospital Research Institute, s. f.)

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ☐
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ☐
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort ☐
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ☐
 - b) structured interview ☐
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes ☐
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) ☐
 - b) study controls for any additional factor ☐ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment ☐
 - b) record linkage ☐
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ☐
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for ☐
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ☐
 - c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

8.2. Anexo 2. Escala Newcastle – Ottawa para estudios de casos y controles

(Ottawa Hospital Research Institute, s. f.)

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation ☐
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases ☐
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls ☐
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) ☐
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) ☐
 - b) study controls for any additional factor ☐ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ☐
 - b) structured interview where blind to case/control status ☐
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes ☐
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups ☐
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

8.3. Anexo 3: Tabla con resultados de Escala Newcastle – Ottawa (*Ottawa Hospital Research Institute, s. f.*):

ESCALA NEWCASTLE-OTAWA									
	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD		EXPOSICIÓN/RESULTADOS		
1. (Brown et al., 2018)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. (Goodrich et al., 2018)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
3. (Ritz et al., 2018)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4. (von Ehrenstein et al., 2019)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5. (Lyll et al., 2017)	X	X	X	X	X	X	X	X	
6. (Schmidt et al., 2017)	X	X	X	X	X	X	X	X	
7. (Sagiv et al., 2018)	X		X	X	X	X	X	X	X
8. (Millenson et al., 2017)	X		X	X	X	X	X	X	X
9. (Traglia et al., 2017)	X	X	X	X	X	X	X	X	
10. (Gong et al., 2017)	X	X	X	X	X	X	X	X	
11. (Hertz-Picciotto et al., 2018)	X		X	X	X	X	X	X	X
12. (Kaufman et al., 2019)	X	X	X	X	X	X	X	X	
13. (Raz et al., 2018)	X	X	X	X	X	X	X	X	
14. (McGuinn et al., 2020)	X	X	X	X	X	X	X	X	
15. (Kim et al., 2017)	X	X	X	X	X	X	X	X	
16. (Granillo et al., 2019)	X		X	X	X	X	X	X	X
17. (Oudin et al., 2019)	X		X	X	X	X		X	
18. (Pagalan et al., 2019)	X		X	X	X	X	X	X	
19. (Furlong et al., 2017)	X		X	X	X	X	X	X	
20. (Philippat et al., 2018)	X		X	X	X	X	X	X	
21. (Jo et al., 2019)	X		X	X	X	X	X	X	
22. (Schmidt et al., 2016)	X		X	X	X	X	X	X	

Tabla 4